

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA**

**GRAZIELA LOPES SANTOS  
ROSIANE DOS SANTOS VIEIRA**

**ESTUDO DOS MÉTODOS DE MONITORAMENTO CONTÍNUO DE  
GLICOSE E O MÉTODO TRADICIONAL**

**ARACAJU - SE  
2018**

GRAZIELA LOPES SANTOS  
ROSIANE DOS SANTOS VIEIRA

## **ESTUDO DOS MÉTODOS DE MONITORAMENTO CONTÍNUO DE GLICOSE E O MÉTODO TRADICIONAL**

Trabalho de conclusão de curso, apresentado ao Departamento de Farmácia da Universidade Federal de Sergipe, como parte das exigências para a obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

**Orientador(a):** Prof. Dr. Lysandro P. Borges

ARACAJU - SE  
2018

ESTUDO DOS MÉTODOS DE MONITORAMENTO CONTÍNUO DE GLICOSE E O MÉTODO TRADICIONAL.

STUDY OF CONTINUOUS MONITORING METHODS OF GLUCOSE AND THE TRADITIONAL METHOD.

G. L. Santos<sup>1</sup>, R. S. Vieira<sup>1</sup>, L. P. Borges<sup>1</sup>

1 – Departamento de Farmácia da Universidade Federal de Sergipe, Brasil

Conflito de Interesses:

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

## RESUMO

**Introdução:** O diabetes tem sido uma das doenças crônicas mais prevalentes, sobretudo o tipo 2. Problemas decorrentes do mau controle glicêmico sobrecarregam sistemas de saúde e contribuem para elevar a morbidade e mortalidade da população. Assim começaram a surgir métodos que auxiliam profissionais da saúde e pacientes no controle dos índices glicêmicos.

**Objetivos:** Avaliar estudos referentes ao sistema de monitoramento contínuo da glicose na atualidade.

**Métodos:** Busca bibliográfica de artigos publicados nas bases de dados Pubmed, Biblioteca Virtual em Saúde, CENTRAL Cochrane e buscador Google Scholar, utilizando como estratégia de busca termos como “Diabetes Mellitus”, “Monitoramento contínuo da glicose”, “FreeStyle Libre”, “Glicemia capilar” e “CGM” sozinhos e também combinados.

**Resultados e Conclusões:** A maioria dos sistemas de monitoramento contínuo da glicose existentes são satisfatórios por apresentarem boa precisão e auxiliarem na redução da HbA1c e no manejo do diabetes em diferentes situações. O sistema flash se mostra vantajoso em relação ao de referência visto que apresenta informações mais detalhadas do perfil glicêmico do paciente, melhora a adesão ao tratamento e consequentemente a qualidade de vida.

**Palavras-chave:** Diabetes mellitus, monitoramento contínuo da glicose, sistema flash de monitoramento, FreeStyle Libre, glicemia capilar.

## ABSTRACT

**Introduction:** Diabetes has been one of the most prevalent chronic diseases, especially type 2. Problems due to poor glycemic control overload health systems and contribute to the morbidity and mortality of the population. Thus began to emerge methods that help health professionals and patients in the control of glycemic indexes.

Aims: Evaluate studies regarding the continuous monitoring system of glucose in the present time.

Methods: Bibliographic search of articles published in PubMed databases, Virtual Health Library, Cochrane CENTRAL and Google Scholar search, using search terms such as "Diabetes Mellitus", "Continuous glucose monitoring", "FreeStyle Libre", "Capillary glycemia "And" CGM "alone and also combined.

Results and Conclusions: Most existing continuous glucose monitoring systems are satisfactory because they are accurate and help in reducing HbA1c and managing diabetes in different situations. The flash system is advantageous compared to the reference system since it presents more detailed information on the patient's glycemic profile, improves adherence to treatment and consequently quality of life.

**Keywords:** Diabetes mellitus, continuous glucose monitoring, flash monitoring system, FreeStyle, capillary glycemia.

## 1. INTRODUÇÃO

O diabetes tem sido uma das doenças crônicas mais prevalentes, sobretudo o tipo 2, tendo relação principalmente com o estilo de vida adotado nos últimos tempos <sup>[1]</sup>. Os problemas decorrentes do mau controle glicêmico sobrecarregam recursos financeiros dos sistemas de saúde e contribuem para elevar a morbidade e mortalidade da população <sup>[2]</sup>.

Junto a isso começaram a surgir alternativas que visam auxiliar diabéticos e profissionais da saúde no controle dos índices glicêmicos, sendo o envolvimento do paciente um ponto muito importante quando se busca bons resultados <sup>[3]</sup>.

A monitorização glicêmica com frequência e regularidade promove à curto e longo prazo melhoras na condição de saúde e é uma ferramenta essencial principalmente aqueles que se encontram em terapia insulínica <sup>[4]</sup>. Assim, o automonitoramento tem se tornado uma prática comum, embora os métodos mais difundidos necessitem de medições de glicose no sangue. Por isso, devido às dificuldades encontradas na realização dos testes, que apresentam a dor como principal motivo de queixa, há mais de dez anos surgiram sistemas de monitoramento contínuo de glicose que medem os níveis de glicose por meio do líquido intersticial <sup>[5]</sup>.

O sistema flash de monitoramento mede os níveis de glicose intersticial por meio de um sensor colocado atrás do braço e que pode ser utilizado durante um período de 14 dias sem que seja feita alguma calibração, a partir da tecnologia “Wired enzyme”. É apresentado comercialmente como FreeStyle Libre® da Abbott e compreende um sensor, um leitor e um software <sup>[6]</sup>.

A medição em tempo real pode ser feita a cada minuto com o passar do leitor sobre o sensor e os dados são armazenados a cada 15 minutos. Também é mostrado no visor a tendência de glicose, indicando a mudança a qual o índice glicêmico está sujeito. Além disso, um gráfico é gerado para um retroativo de 8 horas e por isso é importante que o usuário não ultrapasse esse período para fazer a leitura da glicose pois dessa forma não ocorrerá a perda de dados <sup>[7,8]</sup>.

O sistema flash representa uma alternativa à outros métodos de monitoramento da glicemia, principalmente ao que ocorre por via capilar. Uma característica observada nele é o atraso das alterações de glicose no líquido intersticial em relação as alterações da glicose no sangue, e isso é perfeitamente normal por se tratar de meios diferentes <sup>[9,10]</sup>.

Visto isso, esse estudo visa abordar os métodos de dosagem de glicose com sistema contínuo e analisar os aspectos referentes ao sistema flash de monitoramento em comparação à glicemia capilar.

Para a construção desse manuscrito fizemos uma busca bibliográfica de artigos publicados nas bases de dados PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde, CENTRAL Cochrane e buscador Google Scholar, utilizando termos como “Diabetes Mellitus”, “Monitoramento contínuo da glicose”, “FreeStyle Libre”, “glicemia capilar” e “CGM” sozinhos e também combinados.

A triagem dos estudos foi baseada nos critérios de elegibilidade, incluindo aqueles realizados em adultos diagnosticados com Diabetes Mellitus tipo 1 ou tipo 2 e de preferência em tratamento insulínico. Foram excluídos trabalhos em que o público alvo fosse composto por crianças, animais ou paciente criticamente enfermos. Estudos anteriores ao ano de 2014 também foram desconsiderados.

## 2. SISTEMAS DE MONITORAMENTO CONTÍNUO DA GLICOSE

O manejo do diabetes necessita cada vez mais de métodos que deem informações mais detalhadas e que permita aos profissionais de saúde e aos pacientes a manutenção dos níveis de glicose. Os sistemas de monitoramento contínuo da glicose possuem a vantagem de serem minimamente invasivos e de fornecerem uma grande quantidade de medições <sup>[11]</sup>. A maioria desses dispositivos medem a glicose presente no fluido intersticial por meio de um sensor que é inserido sob a pele e necessitam de algumas calibrações durante o dia usando a punção no dedo <sup>[12]</sup>.

Esses sistemas são divididos em duas categorias, os que monitoram a glicose em tempo real e os que fazem isso por meio de varredura intermitente, ficando a critério do profissional analisar as características e selecionar o método mais apropriado <sup>[13]</sup>.

Entre os dispositivos que possuem a tecnologia de monitoramento em tempo real está o Dexcom G6<sup>®</sup> CGM <sup>[14]</sup>, o mais novo sistema da Dexcom. É composto de um auto-aplicador, que insere facilmente o sensor sob a pele, um sensor discreto e resistente a água que possui vida útil de 10 dias, um transmissor e um dispositivo de exibição inteligente que tem a possibilidade de enviar dados para familiares e cuidadores. Foi autorizado pela FDA (Food and Drug Administration) a tomar decisões sobre o tratamento sem a necessidade de realizar teste de glicemia capilar, exceto quando as leituras não correspondem com os sintomas. Além disso, possui alertas personalizáveis e alarmes e se mostra preciso mesmo quando o paciente está em uso de acetaminofeno. Em um ensaio clínico randomizado e multicêntrico foi avaliado a eficácia de um sensor Dexcom anterior a esse (Dexcom G4<sup>®</sup> Platinum) em adultos com idade avançada diagnosticados com diabetes tipo 1 ou tipo 2 em terapia com múltiplas doses de insulina. Ruedy et al. <sup>[15]</sup> obteve resultados que permitiram associar o uso do dispositivo à melhora na HbA1c (hemoglobina glicada) e na variabilidade glicêmica durante 24 semanas de uso.

Analisando a precisão e eficácia do sistema Dexcom<sup>®</sup> G4 Platinum foi considerado um dos sistemas de monitoramento contínuo mais precisos, isso porque apresentou uma média da diferença relativa absoluta entre os dados da intervenção e dos níveis séricos de glicose de 13%, considerada pequena, e 81% dos pontos do sensor e YSI (Yellow Springs Instruments) pareados dentro da zona A e 98% dentro das zonas A e B <sup>[16]</sup>. Comparando esse sistema ao Medtronic Paradigm Veo Enlite, o Dexcom<sup>®</sup> G4 Platinum obteve melhores resultados em sua precisão



tanto em condições clínicas como em condições de moradia, sendo menos afetado na faixa hipoglicêmica <sup>[17]</sup> e apresentando uma melhor experiência com a sua utilização <sup>[18]</sup>.

Outro sistema é o Guardian™ Connect CGM <sup>[19]</sup> que possui uma tecnologia inteligente para prever a tendência do nível de glicose e alertar 10 a 60 minutos antes que ocorra uma alta ou baixa da glicemia, sendo ideal para pessoas que utilizam injeções de insulina. Ele possui um pequeno sensor que dura por 7 dias e um transmissor Bluetooth® discreto e recarregável por um ano. Assim como o Dexcom G6® CGM, uma possibilidade desse dispositivo é poder compartilhar alertas a um cuidador ou pessoa de confiança. O sistema foi avaliado em um estudo multicêntrico, controlado e randomizado realizado em pacientes com diabetes tipo 1 no início da gestação e foi observada uma redução modesta da HbA1c para o grupo de intervenção, porém, muito mais significativa que a do grupo controle. Foi visto também queda da hiperglicemia e variabilidade da glicose e seu uso foi associado à melhora nos resultados neonatais, com redução dos dias de internação, quadros de hipoglicemia neonatal e proporção de bebês grandes. <sup>[20]</sup>.

O controle glicêmico durante a gravidez se faz muito importante visto que o diabetes gestacional não tratado pode ocasionar complicações muito graves a mãe e ao bebê <sup>[21]</sup>. Os sistemas de monitoramento contínuo seriam uma alternativa às pacientes que desejam melhorar seus índices glicêmicos, mas, embora muito promissor, no estudo de Wei et al. <sup>[22]</sup> foi apontado não haver diferenças significativas nos resultados neonatais e obstétricos entre os participantes que utilizaram o novo método e os que utilizaram o controle.

Ainda sobre os dispositivos de monitoramento em tempo real, o sensor Enlite™, anterior ao sensor Guardian™, ambos da Medtronic, teve sua precisão analisada antes, durante e após sessões de exercícios físicos aeróbicos e anaeróbicos por Biagi et al. <sup>[23]</sup> e percebeu que os resultados não são favoráveis durante o exercício físico aeróbico mas que após o seu término volta ao seu funcionamento normal. Seria muito útil devido a necessidade de melhor entender o efeito que a atividade física provoca no índice glicêmico, tendo como meta principal a prevenção de eventos hipoglicêmicos <sup>[24]</sup>.

A maioria dos sistemas de monitoramento contínuo da glicose apresentam sensores com vida útil menor que duas semanas. Entretanto, há um que pode ser usado por até 3 meses, é o Eversense® CGM <sup>[25]</sup> que possui um sensor implantável, um transmissor inteligente removível que promove alertas de vibração no corpo quando a glicemia está na faixa baixa ou alta e um aplicativo móvel para Smartphones que mostra as leituras de glicose a cada 5 minutos e a qual

direção ela está se movendo. Esse aplicativo também permite que até 5 pessoas vejam seus dados de glicose. Sua precisão e segurança foi avaliada por Christiansen et al.<sup>[26]</sup> em seu estudo multicêntrico prospectivo e não randomizado. Ele concluiu que esse sistema é preciso e favoravelmente seguro durante os 90 dias de uso, com um MARD (diferença relativa absoluta média) de 8,8% dentro da faixa de glicose considerada clinicamente e 93,3% compatível com os 20% dos valores de referência e ocorrência de 14 eventos adversos, avaliados em sua maioria como leves.

No caso do sistema A6 TouchCare<sup>®</sup> System, seu desempenho foi avaliado em um estudo piloto multicêntrico e os resultados foram muito positivos durante os 7 dias de uso. 90,5% dos valores do sensor pareados estavam dentro dos 20% dos valores de referência, com uma diferença relativa absoluta média de  $9,1 \pm 8,7\%$  <sup>[27]</sup>. Seu sensor é capaz de fazer 720 leituras de glicose por dia e compartilhar as informações mais importantes com profissionais de saúde e pessoas da família <sup>[28]</sup>.

Com relação ao monitoramento glicêmico por varredura intermitente até o momento apenas um sistema ficou disponível, é o FreeStyle Libre<sup>®</sup> da Abbott Diabetes Care <sup>[29]</sup>. Um sensor é inserido na parte de trás do braço e as medições de glicose são feitas a cada minuto podendo ser visualizadas por meio de um leitor e sem a necessidade de calibração durante todo o período de 14 dias de uso.

### **3. SISTEMA FLASH DE MONITORAMENTO DA GLICOSE E AUTOMONITORAMENTO POR GLICEMIA CAPILAR**

A calibração de fábrica tem sido o ponto alto do monitoramento da glicose no flash. Um estudo demonstrou a semelhança da calibração de fábrica quando comparado à calibração com testes de glicemia capilar <sup>[7]</sup>, e isso é um ponto muito positivo visto que medidores de glicemia capilar podem trazer erros potenciais ao sistema de monitoramento, como citado por Bailey et al.<sup>[10]</sup> em seu estudo de desempenho e usabilidade do sistema FreeStyle Libre<sup>®</sup> da Abbott.

Quando se analisa a necessidade de um método que auxilie os pacientes na tomadas das decisões terapêuticas, como por exemplo na administração de insulina, o sistema flash se mostra muito favorável, como mostrado no trabalho de Freckmann et al.<sup>[30]</sup> em que 1 em 4 leituras observadas no FreeStyle Libre<sup>®</sup> diferiu 15% das leituras obtidas por glicemia capilar e apenas 1 em 20 diferiram mais que 30%. Ólafsdóttir et al.<sup>[31]</sup> também mostrou em seu ensaio clínico que o sistema possui uma boa precisão, com 80,1% das concentrações de glicose apresentando desvios inferiores ou iguais a 20%, que é aceitável para um sistema calibrado de fábrica, entretanto também destacou que o 19,9% desviavam mais que 20% e 30%, não sendo uma porção desprezível e que pode influenciar muito na prática clínica. Ji et al.<sup>[32]</sup> relatou uma alta concordância entre os resultados do sensor e da glicemia capilar, com um coeficiente de correlação de 0,94. Esses dados representam o quanto o sistema flash pode ser comparável ao monitoramento por glicemia capilar e o quanto podem influenciar nas decisões clínicas a serem tomadas.

A heterogeneidade e as características de base dos usuários são fatores muito importantes a serem analisados, isso porque podem representar um risco à eficácia do novo método. No trabalho de Bailey et al.<sup>[10]</sup> foi demonstrado que o sensor não apresentou diferenças marcantes na precisão devido ao índice de massa corporal, idade, tipo de diabetes, administração de insulina ou HbA1c. Seus resultados se mostraram 86,7% dentro da zona de grade de erro de consenso A. Mas junto à precisão do sistema está a estabilidade do sensor, que não mudou durante os 14 dias de uso e não apresentou diferença significativa se inserido no braço direito ou esquerdo. Entretanto, um estudo demonstrou que quando inserido em outro local que não o braço, como no abdômen por exemplo, os resultados não se mostram confiáveis <sup>[4]</sup>. No estudo de Scott et al.<sup>[33]</sup> realizado em mulheres grávidas, a precisão clínica dos sensores em relação à glicemia capilar se mostrou 88,1% dentro da zona A e 99,8% dentro da zona A e B da grade de

erro de consenso. O MARD foi de 11,8% e não houve influência do estágio da gravidez e nem das outras características dos participantes. Isso mostra como essa nova tecnologia é abrangente e pode ser utilizado por diversas populações.

Analisando a diferença relativa absoluta média, no estudo de Ólafsdóttir et al.<sup>[31]</sup> os valores referentes a todo período de teste foi de 13,2%, um pouco maior que o relatado por Bailey et al.<sup>[10]</sup> que encontrou uma MARD geral de 11,4% dos resultados do sensor comparados à referência capilar e Ji et al.<sup>[32]</sup> que encontrou um MARD global de 10%, representando uma boa precisão do sistema de intervenção.

#### 4. PARÂMETROS GLICÊMICOS E O USO DO FREESTYLE LIBRE

Com relação às medidas glicêmicas um dos desfechos esperados em alguns estudos é a redução da hemoglobina glicada. Haak et al.<sup>[6]</sup> percebeu em seu estudo de segurança e eficácia uma queda mais pronunciada da HbA1c em participantes com menos de 65 anos de idade no grupo de intervenção, porém não observou diferença significativa na variação da HbA1c durante os 6 meses de teste entre os grupos de intervenção e controle. Ish-Shalom et al.<sup>[34]</sup> obteve resultados mais positivos com relação à HbA1c, isso porque houve redução de  $-1,33 \pm 0,29\%$  em 8 semanas, estabilizando depois disso. Para os pacientes que optaram por continuar usando o sistema de monitoramento no flash a redução ( $-1,21 \pm 0,42\%$ ) persistiu por 24 semanas. Dover et al.<sup>[35]</sup> também relatou reduções no parâmetro clínico. A HbA1c caiu de  $8,0 \pm 0,14\%$  para  $7,5 \pm 0,14\%$  em 16 semanas de uso do dispositivo e se mostrou mais significativa nos participantes do sexo feminino. Mas embora a HbA1c represente uma média da glicose durante os últimos três meses, ela pode não ser considerada um bom indicador glicêmico devido a variabilidade da glicose, podendo haver eventos de hipoglicemia ou hiperglicemia e não ser percebido pelo parâmetro <sup>[36]</sup>.

O tempo em hipoglicemia é outro fator importante, que pode levar à complicações muito graves ao paciente, como a consciência afetada, e que foi relatado por Oskarsson et al.<sup>[37]</sup>. Em seu trabalho o tempo de hipoglicemia foi reduzido em 46%, partindo de 3,44h/dia para 1,86h/dia no grupo de intervenção após 6 meses de utilização do sistema. Haak et al.<sup>[6]</sup> também observou reduções significativas no tempo de hipoglicemia, com valores de 43% ( $<3,9\text{mmol/L}$ ,  $70\text{mg/dL}$ ), 53% ( $<3,1\text{mmol/L}$ ,  $55\text{mg/dL}$ ) e 64% ( $<2,5\text{mmol/L}$ ,  $45\text{mg/dL}$ ) para o grupo da intervenção e apontou que a variabilidade da glicose reduziu em  $2,26 \pm 0,71\%$  para o mesmo grupo. Esses estudos mostraram ainda reduções no quadro de hipoglicemia noturna para os participantes que estavam em uso do FreeStyle Libre®. Além disso, Dover et al.<sup>[35]</sup> observou que os episódios de hipoglicemia reduziram de 17 para 12 nas 2 últimas semanas de teste.

Mas talvez um ponto muito observado pelos usuários desse sistema seja o atraso das medidas de glicose intersticial em relação à glicose capilar. Bailey et al.<sup>[10]</sup> encontrou um tempo médio de atraso entre o sensor e a referência YSI de  $4,5 \pm 4,8\text{min}$ . O tempo de atraso detectado por Ji et al.<sup>[32]</sup> foi um pouco menor, 3,1 minutos, com um intervalo de confiança de 95% de 2,5 a 4,3

minutos. Isso pode trazer confusão ao usuário, principalmente aqueles que ainda utilizam com mais frequência dosadores de glicemia capilar.

Quando se avalia a tecnologia de monitorização de glicose no flash como substituto ao tradicional automonitoramento por glicemia capilar, Haak et al.<sup>[6]</sup> apresentou dados que confirmam sua eficácia e segurança. Os participantes do estudo avaliaram como positiva a experiência, apontando o conforto e informações sobre a glicose do sensor como as principais vantagens. Nos trabalhos de Ish-Shalom et al.<sup>[34]</sup> e Dover et al.<sup>[35]</sup> também foi demonstrada a satisfação do usuário e, conseqüentemente, melhoria nos parâmetros glicêmicos e qualidade de vida. Oskarsson et al.<sup>[37]</sup> também relatou que houve melhora na satisfação do tratamento e noção de hipoglicemia e hiperglicemia no grupo de intervenção. Em um outro trabalho a maioria dos participantes de seu estudo preferiram o estado de saúde do monitoramento da glicose instantânea em comparação à convencional, por picado no dedo <sup>[38]</sup>. Esse é um fator que afeta diretamente o paciente e que contribui ou não para o automonitoramento e adesão no tratamento.

## 5. CONCLUSÃO

Observando os estudos existentes na literatura a maioria dos métodos se mostram satisfatórios visto que apresentam boa precisão e podem auxiliar na redução da HbA1c e no manejo do diabetes em diferentes situações, como na gravidez e na realização de atividades físicas. Supõe-se então que os sistema flash de monitoramento da glicose se torna vantajoso em relação ao método tradicional por punção no dedo, isso porque dá informações mais detalhadas a respeito do perfil glicêmico do paciente, o que não é possível pela glicemia capilar que mostra apenas a concentração de glicose no momento da realização do teste, tendo a possibilidade de detectar eventos de hipoglicemia noturna, por exemplo.

Assim, é notável o avanço que os sistemas de monitoramento contínuo provocam no manejo do diabetes, principalmente quando não é preciso calibrá-lo, isso reflete na melhora dos índices glicêmicos e consequentemente na qualidade de vida do usuário.

## BIBLIOGRAFIA

1. RIOBÓ SERVÁN P. Pautas Dietéticas en la Diabetes y en la Obesidad. *NutrHosp*, 2018; 35(4): 109-115.
2. MENENDEZ TORRES E. Monitorización de la Glucemia en la Diabetes. *Perspectiva Histórica y Evolución Tecnológica. Av Diabetol*. 2010; 26(1): S1-4.
3. SINGH S, ACHARYA SD, KAMATH A, ULLAL SD, URVAL RP. Health Literacy Status and Understanding of the Prescription Instructions in Diabetic Patients. *Journal of Diabetes Research*. 2018: 4517243.
4. FOKKERT MJ, VAN DIJK PR, EDENS MA, ABBES S, JONG D, SLINGERLAND R J, BILO HJG. Performance of the Freestyle Libre Flash Glucose Monitoring System in Patients with Type 1 And 2 Diabetes Mellitus. *BMJ Open Diabetes Research and Care*. 2017; 5:e000320.
5. HOSS U, BUDIMAN ES. Factory-Calibrated Continuous Glucose Sensors: The Science Behind the Technology. *Diabetes Technology & Therapeutics*. 2017; 19(2): S-44-S-50.
6. HAAK T, HANAIRE H, AJJAN R, HERMANN S, RIVELINE JP, RAYMAN G. Flash Glucose-Sensing Technology as a Replacement for Blood Glucose Monitoring for the Management of Insulin-Treated Type 2 Diabetes: a Multicenter, Open-Label Randomized Controlled Trial. *Diabetes Ther*. 2017; 8(1): 55-73.
7. HOSS U, BUDIMAN ES, LIU H, CHRISTIANSEN MP. Feasibility of Factory Calibration for Subcutaneous Glucose Sensors in Subjects with Diabetes. *Journal of Diabetes Science and Technology*. 2014; 8(1) 89–94.
8. HEINEMANN L, FRECKMANN G. CGM Versus FGM; or, Continuous Glucose Monitoring is not Flash Glucose Monitoring. *Journal of Diabetes Science and Technology*. 2015; 9(5) 47–950.
9. FreeStyle Libre. Sistema Flash de Monitorización de Glucosa. Manual del Usuario. ©2014 Abbott ART28687-004 Ver. A 01/04. CE 0086.



10. BAILEY T, BODE BW, CHRISTIANSEN MP, KLAFF LJ, ALVA S. The Performance and Usability of a Factory-Calibrated Flash Glucose Monitoring System. *Diabetes Technology & Therapeutics*. 2015; 17(11): 787-794.
11. VASHIST SK. Continuous Glucose Monitoring Systems: A Review. *Diagnostics*. 2013; 3(4): 385-412.
12. Health Quality Ontario. STACEY V, KABALI C, DJALALOV S, GAJIC-VELJANOSKI O, WELLS D, HOLUBOWICH C. Continuous Monitoring of Glucose for Type 1 Diabetes: A Health Technology Assessment. *Ontario Health Technology Assessment Series*. 2018; 18(2): 1-160.
13. ADOLFSSON P, PARKIN CG, THOMAS A, LG KRINELKE. Seleccionando o Sistema Adequado de Monitoramento Contínuo de Glicose - uma Abordagem Prática. *Endocrinologia Europeia*. 2018; 14(1): 24-29.
14. Dexcom G6® CGM. Dexcom. Disponível em: <<https://www.dexcom.com/g6-cgm-system>>. Acesso em: 23 de out de 2018.
15. RUEDY KJ, PARKIN CG, RIDDLESWORTH TD, for the DIAMOND Study Group C. Continuous Glucose Monitoring in Older Adults with Type 1 and Type 2 Diabetes Using Multiple Daily Injections of Insulin: Results from the DIAMOND Trial. *Journal of Diabetes Science and Technology*. 2017; 11(6):1138-1146.
16. NAKAMURA K, BALO A. The Accuracy and Efficacy of the Dexcom G4 Platinum Continuous Glucose Monitoring System. *Journal of Diabetes Science and Technology*. 2015;9(5):1021-1026.
17. KROPFF J, BRUTTOMESSO D, DOLL W, et al. Accuracy of two continuous glucose monitoring systems: a head-to-head comparison under clinical research centre and daily life conditions. *Diabetes, Obesity & Metabolism*. 2015; 17(4): 343-349.
18. MATULEVICIENE V, JOSEPH JI, ANDELIN M, ET AL. A Clinical Trial of the Accuracy and Treatment Experience of the Dexcom G4 Sensor (Dexcom G4 System) and Enlite Sensor (Guardian REAL-Time System) Tested Simultaneously in Ambulatory Patients with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technology & Therapeutics*. 2014; 16(11): 759-767.

19. Guardian™ Connect CGM. Medtronic. Disponível em: <<https://www.medtronicdiabetes.com/products/guardian-connect-continuous-glucose-monitoring-system>>. Acesso em: 23 de out de 2018.
20. FEIG DS, DONOVAN LE, CORCOY R, et al. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPTT): a multicentre international randomised controlled trial. *Lancet* (London, England). 2017; 390(10110): 2347-2359.
21. SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA. Diabetes mellitus gestacional. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 2008, 54 (6): 477-480.
22. WEI Q, SUN Z, YANG Y, YU H, DING H, WANG S. Effect of a CGMS and SMBG on Maternal and Neonatal Outcomes in Gestational Diabetes Mellitus: a Randomized Controlled Trial. *Scientific Reports*. 2016; 6: 19920.
23. BIAGI L, BERTACHI A, QUIRÓS C, et al. Accuracy of Continuous Glucose Monitoring before, during, and after Aerobic and Anaerobic Exercise in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus. *Biosensors*. 2018; 8(1): 22.
24. MOSER O, MADER JK, TSCHAKERT G, et al. Accuracy of Continuous Glucose Monitoring (CGM) during Continuous and High-Intensity Interval Exercise in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus. *Nutrients*. 2016; 8(8): 489.
25. Eversense® CGM. Disponível em: <<https://www.eversenseddiabetes.com/products/>>. Acesso em: 23 de out de 2018.
26. CHRISTIANSEN MP, KLAFF L.J., BRAZG R, ET AL. Uma Avaliação Multicêntrica Prospectiva da Precisão de um Sensor Contínuo de Glicose Implantado: PRECISE II. *Tecnologia de Diabetes e Terapêutica*. 2018; 20(3): 197-206.
27. ZHOU J, ZHANG S, LI L, et al. Performance of a new real-time continuous glucose monitoring system: A multicenter pilot study. *Journal of Diabetes Investigation*. 2018; 9(2): 286-293.
28. A6 TouchCare® System. Disponível em: <<http://www.medtrum.com/A6CGMMobile.html>>. Acesso em: 23 de out de 2018.
29. FreeStyle Libre. Disponível em: <<https://www.freestylelibre.us/index.html>>. Acesso em: 23 de out de 2018.

30. FRECKMANN G, LINK M, PLEUS S, WESTHOFF A, KAMECKE U, HAUG C. Measurement Performance of Two Continuous Tissue Glucose Monitoring Systems Intended for Replacement of Blood Glucose Monitoring. *Diabetes Technology & Therapeutics*. 2018; 20(8): 541-549.
31. ÓLAFSDÓTTIR AF, ATTVALL S, SANDGREN U, et al. A Clinical Trial of the Accuracy and Treatment Experience of the Flash Glucose Monitor FreeStyle Libre in Adults with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technology & Therapeutics*. 2017; 19(3): 164-172.
32. JI L, GUO X, GUO L, REN Q, YU N, ZHANG J. A Multicenter Evaluation of the Performance and Usability of a Novel Glucose Monitoring System in Chinese Adults with Diabetes. *Journal of Diabetes Science and Technology*. 2017; 11(2): 290-295.
33. SCOTT EM, BILOUS RW, KAUTZKY-WILLER A. Accuracy, User Acceptability, and Safety Evaluation for the FreeStyle Libre Flash Glucose Monitoring System When Used by Pregnant Women with Diabetes. *Diabetes Technology & Therapeutics*. 2018; 20(3): 180-188.
34. ISH-SHALOM M, WAINSTEIN J, RAZ I, MOSENZON O. Improvement in Glucose Control in Difficult-to-Control Patients With Diabetes Using a Novel Flash Glucose Monitoring Device. *Journal of Diabetes Science and Technology*. 2016; 10(6): 1412-1413.
35. DOVER AR, STIMSON RH, ZAMMITT NN, GIBB FW. Flash glucose monitoring improves outcomes in a type 1 diabetes clinic. *Journal of Diabetes Science and Technology*. 2017; 11(2): 442–443.
36. BECK RW, CONNOR CG, DM MULLEN, WESLEY DM, BERGENSTAL RM. The Fallacy of Average: How Using HbA1c Alone to Assess Glycemic Control Can Be Misleading. *Diabetes Care*. 2017; 40(8): 994-999.
37. OSKARSSON P, ANTUNA R, GEELHOED-DUIJVESTIJN P, et al. Impact of flash glucose monitoring on hypoglycaemia in adults with type 1 diabetes managed with multiple daily injection therapy: a pre-specified subgroup analysis of the IMPACT randomized controlled trial. *Diabetologia*. 2018; 61: 539–550.
38. MATZA LS, STEWART KD, DAVIES EW, et al. Health state utilities associated with glucose monitoring devices. *Value In Health*. 2017; 20(3): 507–511.

